

PCT

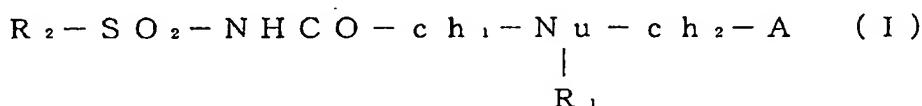
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



|  |  |  |
|--|--|--|
| (51) 国際特許分類6<br>C07C 311/51, C07D 233/64, 233/68,<br>213/56, 409/12, A61K 31/18, 31/415,<br>31/44  | A1   | (11) 国際公開番号<br>WO99/00359<br>(43) 国際公開日<br>1999年1月7日(07.01.99) |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP98/02886<br>(22) 国際出願日<br>1998年6月26日(26.06.98)<br>(30) 優先権データ<br>特願平9/187849 1997年6月27日(27.06.97) JP  | 西川正浩(NISHIKAWA, Masahiro)[JP/JP]<br>〒944-0047 新潟県新井市白山町2-5-2-6 Niigata, (JP)<br>茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP]<br>〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP)<br>阿部義人(ABE, Yoshito)[JP/JP]<br>〒305-0035 茨城県つくば市松代4-21-2-1-501 Ibaraki, (JP)<br>濱島 仁(HAMASHIMA, Hitoshi)[JP/JP]<br>〒305-0035 茨城県つくば市松代3-25-4-202 Ibaraki, (JP)<br>澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)[JP/JP]<br>〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-10 Ibaraki, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsuhi et al.)<br>〒300-0847 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビル6階<br>Ibaraki, (JP) |  |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>藤沢薬品工業株式会社<br>(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]<br>〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号<br>Osaka, (JP)<br>(72) 発明者 ; および<br>(75) 発明者／出願人 (米国についてのみ)<br>山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]<br>〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP)<br>井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]<br>〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP)<br>平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]<br>〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP)<br>尾野村治(ONOMURA, Osamu)[JP/JP]<br>〒852-8013 長崎県長崎市梁川町19番1-502 Nagasaki, (JP)  | (81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br>添付公開書類<br>国際調査報告書   |  |
| (54) Title: AROMATIC RING DERIVATIVES<br>(54)発明の名称 芳香環誘導体  |  |  |
| (57) Abstract<br>Novel aromatic ring derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof. Because of having hypoglycemic and PDE 5 inhibitory activities, these compounds and salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complication of diabetes, insulin-resistant syndrome, polycystic ovary syndrome, hyperlipidemia, atherosclerosis, cardio-vascular diseases, hyperglycemia, hypertension, angina pectoris, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal insufficiency, atherosclerosis, angiostenosis, peripheral vascular diseases, cerebral stroke, chronic reversible obstructive diseases, autoimmune diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma, diseases characterized by disordered intestinal motion, sexual impotence, nephritis, cachexia, pancreatitis, post-PTCA reconstitution, etc. In said formula (I), Nu represents a 5- or 6-membered aromatic ring; ch <sub>1</sub> and ch <sub>2</sub> represent each a cross-linking group; and A represents an aromatic ring. | $\begin{array}{c} \text{R}_2-\text{SO}_2-\text{NHCO}-\text{ch}_2-\text{Nu}-\text{ch}_2-\text{A} \\   \\ \text{R}_1 \end{array} \quad (\text{I})$   |  |

(57)要約

式(Ⅰ)で表される新規な芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害活性を有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管症患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、線内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、悪液質、肺炎、又はPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。



(Nuは五乃至六員環の芳香環、ch<sub>1</sub>, ch<sub>2</sub>は架橋基、Aは芳香環)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |     |           |     |                |     |            |
|----|--------------|-----|-----------|-----|----------------|-----|------------|
| AL | アルバニア        | F I | フィンランド    | L K | スリ・ランカ         | S I | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | F R | フランス      | L R | リベリア           | SK  | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | G A | ガボン       | L S | レソト            | SL  | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | G B | 英國        | L T | リトアニア          | SN  | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | G D | グレナダ      | L U | ルクセンブルグ        | SZ  | スウェーデン     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | G E | グルジア      | L V | ラトヴィア          | TD  | チャード       |
| BB | バルバドス        | G H | ガーナ       | MC  | モナコ            | TG  | トーゴー       |
| BE | ベルギー         | G M | ガンビア      | MD  | モルドavia        | TJ  | タジキスタン     |
| BF | ブルガリア・ファン    | G N | ギニア       | MG  | マダガスカル         | TM  | トルクメニスタン   |
| BG | ブルガリア        | G W | ギニア・ビサオ   | MK  | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR  | トルコ        |
| BJ | ベナン          | G R | ギリシャ      | MK  | 共和国            | TT  | トリニダッド・トバゴ |
| BR | ブラジル         | H R | クロアチア     | ML  | マリ             | UA  | ウクライナ      |
| BY | ベラルーシ        | H U | ハンガリー     | MN  | モンゴル           | UG  | ウガンダ       |
| CA | カナダ          | I D | インドネシア    | MR  | モーリタニア         | US  | 米国         |
| CF | 中央アフリカ       | I E | アイルランド    | MW  | マラウイ           | UZ  | ウズベキスタン    |
| CG | コンゴー         | I L | イスラエル     | MX  | メキシコ           | VN  | ヴィエトナム     |
| CH | スイス          | I N | インド       | NE  | ニジール           | YU  | ユーゴースラビア   |
| CI | コートジボアール     | I S | アイスランド    | NL  | オランダ           | ZW  | ジンバブエ      |
| CM | カメルーン        | I T | イタリア      | NO  | ノールウェー         |     |            |
| CN | 中国           | J P | 日本        | NZ  | ニュージーランド       |     |            |
| CU | キューバ         | K E | ケニア       | PL  | ポーランド          |     |            |
| CY | キプロス         | K G | キルギスタン    | PT  | ポルトガル          |     |            |
| CZ | チェコ          | K P | 北朝鮮       | RO  | ルーマニア          |     |            |
| DE | ドイツ          | K R | 韓国        | RU  | ロシア            |     |            |
| DK | デンマーク        | K Z | カザフスタン    | SD  | スーダン           |     |            |
| EE | エストニア        | L C | セントルシア    | SE  | スウェーデン         |     |            |
| ES | スペイン         | L I | リヒテンシュタイン | SG  | シンガポール         |     |            |

## 明細書

## 芳香環誘導体

技術分野

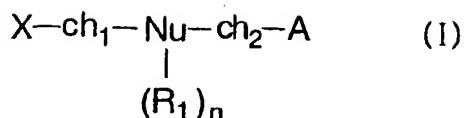
本発明は、新規な芳香環誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有する新規な芳香環誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記芳香環誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

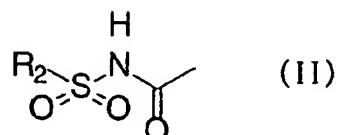
本発明は、新規な芳香環誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記芳香環誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、線内障、腸運動性障害を持つ疾患等の疾患に対する治療効果を有する。

徵とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎、又はPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

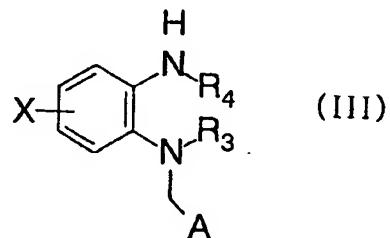
本発明者らは、次式(I)及び(III)～(VI)で表される新規な芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物又は医薬として許容されるそれらの塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば經皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、線内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、肺炎、又はPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



[式中、Xは次式（II）]

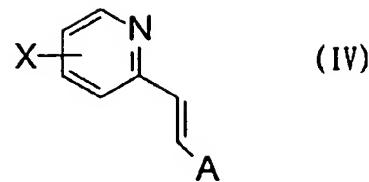


（式中R<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、芳香環又は複素環を意味する。）で表される置換基であり、ch<sub>1</sub>及びch<sub>2</sub>は分岐していてもよい飽和又は不飽和架橋基を意味し、ch<sub>1</sub>は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、芳香環、複素環、低級アルキル低級シクロアルキル、芳香環低級アルキル基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよく、Nuは五乃至六員環の芳香環であり、XとNuは直接結合していてもよく、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、アシリルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、低級アルカンスルホニル基、芳香環スルホニル基、水酸基又は低級アルコキシ基であり、nは2以下の自然数であり、Aは置換されていてもよい芳香環を表す。】

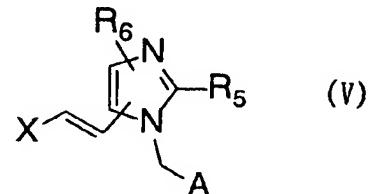


[式中、R<sub>3</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>は水素原子又はアシリル基であり、X及びAは前記と同様の意味を表す。】

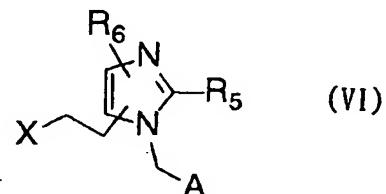
4



[式中、Aは前記と同様の意味を表す。]



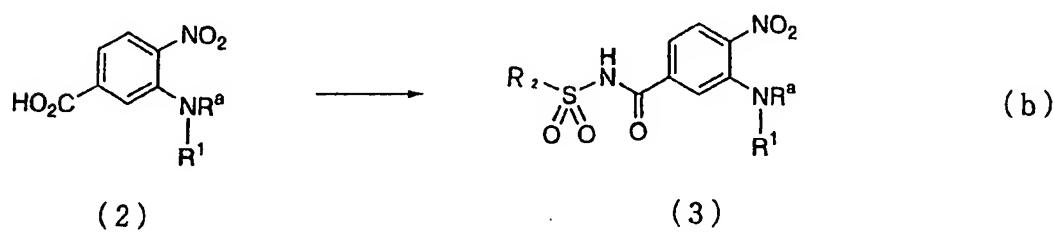
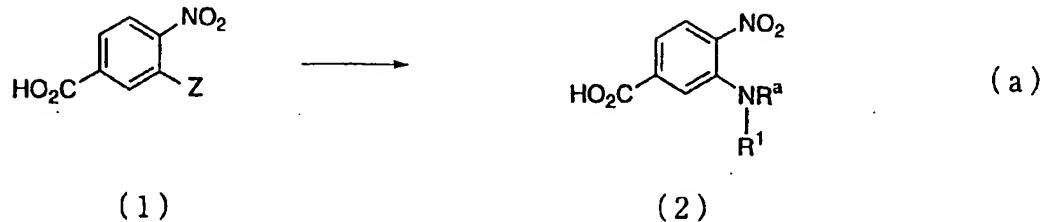
[式中、R<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>6</sub>は水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基であり、X及びAは前記と同様な意味を表す。]

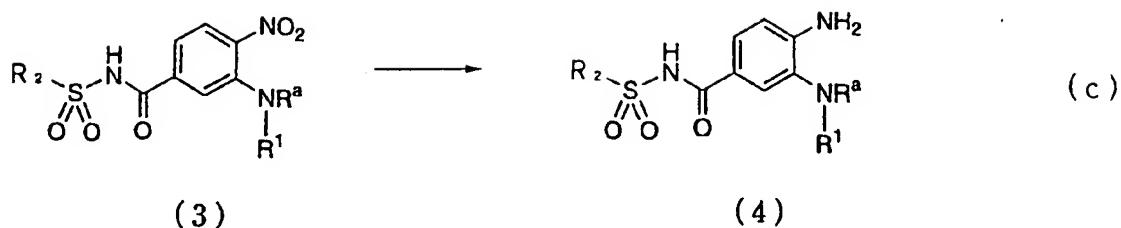


[式中、A、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は前記と同様の意味を表す。]

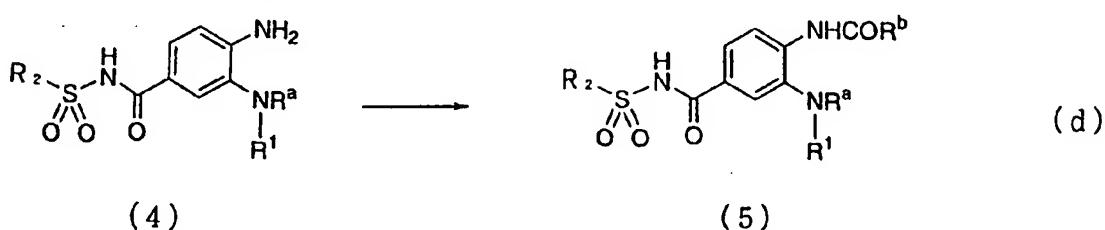
本発明によって提供される化合物は、N uがベンゼン環の場合、以下の反応式

(a) から (h) によって合成することができる。

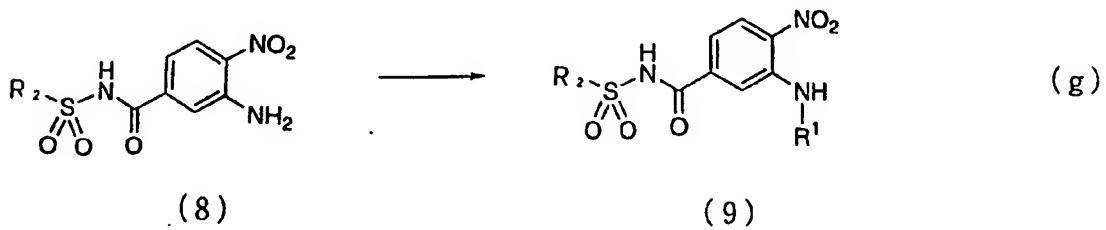
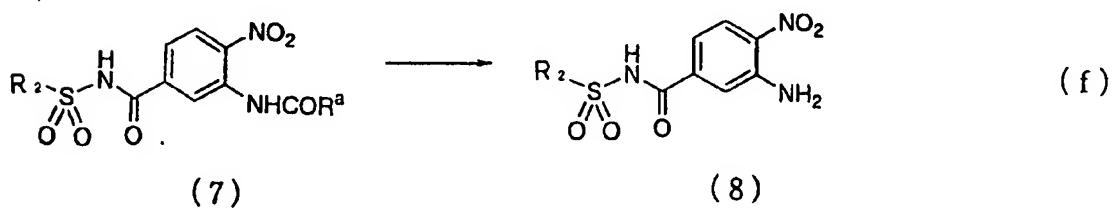
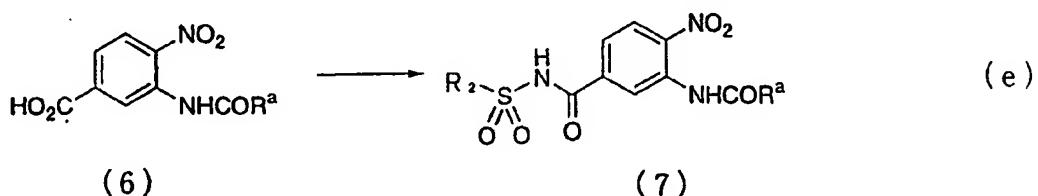


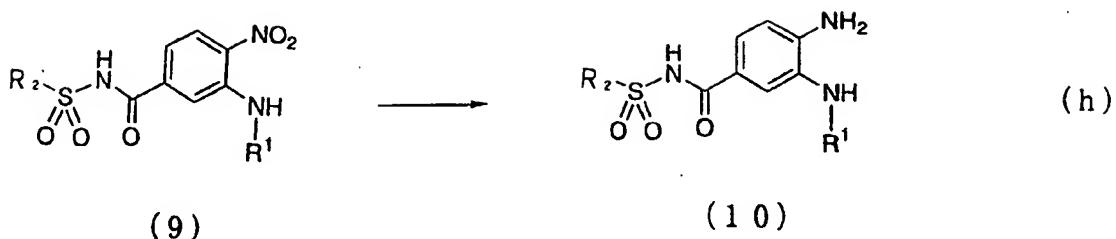


[式(a)～(c)中、Zはハロゲン原子であり、R<sup>1</sup>は前記のCH<sub>2</sub>Aと同様の意味を表し、R<sup>0</sup>は水素原子又はアルキル基であり、R<sub>2</sub>は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよい芳香環基又は置換されていてもよい複素環基である。]



[式(d)中、R<sup>1</sup>及びR<sub>2</sub>は前記と同様の意味を表し、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は水素原子又はアルキル基である。]





[式 (e) ~ (h) 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前記と同様の意味を表し、R<sup>a</sup>は水素原子又はアルキル基である。]

すなわち、式(1)の化合物とR<sup>1</sup>NHR<sup>a</sup>(R<sup>a</sup>、R<sup>1</sup>は前記と同様の意味を表す。)で表わされる化合物から式(2)の化合物が得られる(反応式(a))。式(2)の化合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾールあるいは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドあるいはその塩あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは塩化イソブチルオキシカルボニルあるいは塩化イソブチロイルあるいは塩化ビバロイルあるいはイソブチルクロロホルメートあるいはジフェニルホスホリルアジドあるいはシアノリン酸ジエチルに代表されるカルボン酸活性化剤を作用させた後、ジアザビシクロウンデセンあるいはトリエチルアミンあるいは4-ジメチルアミノピリジンあるいはN,N-ジメチルアニリンあるいはピリジンあるいはN-メチルモルホリンあるいはN-エチルピベリジンあるいは水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウムあるいはリン酸カリウムあるいは炭酸水素カリウムあるいは炭酸カリウムあるいは炭酸ナトリウムあるいは水素化ナトリウムあるいはセーブトキシカリウムあるいはナトリウムメトキシドあるいはナトリウエトキシドに代表される塩基の存在下で対応するスルホンアミド類を作用させることにより式(3)の化合物が得られる(反応式(b))。

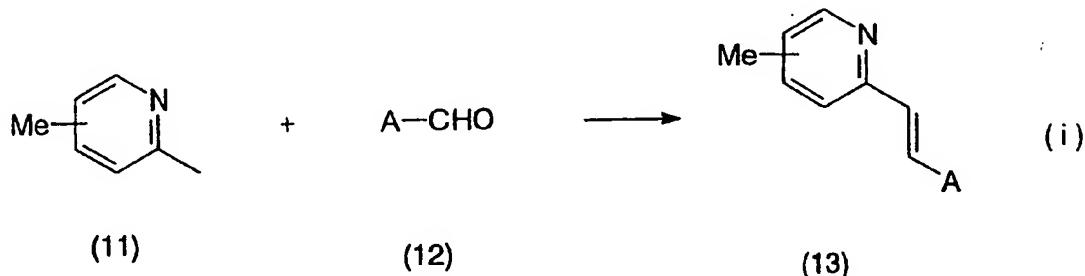
式(3)の化合物を水素雰囲気下でパラジウム-炭素に代表される水素化触媒によりニトロ基を還元することにより式(4)の化合物が得られる(反応式(c))。ニトロ基の還元方法としては、このほかに1)還元鉄あるいは亜鉛による還元、2)ハイドロサルファイトナトリウムによる還元、3)パラジウム-炭素

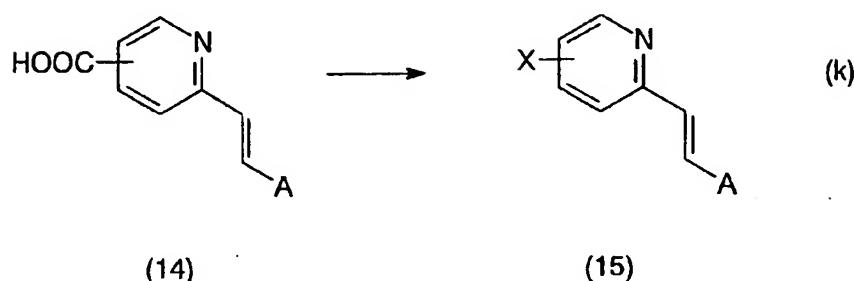
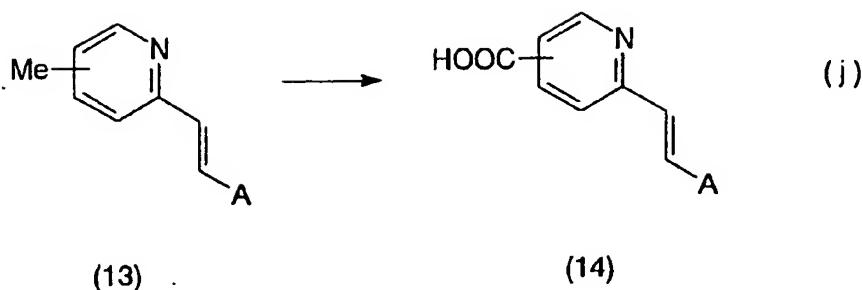
に代表される遷移金属触媒の存在下での、蟻酸あるいは蟻酸アンモニウムによる還元、4) ニッケルによる還元等が挙げられる。

式(4)の化合物において、反応式(d)に示す方法により化合物(5)を合成することができる。すなわち、塩基の存在下、式(4)の化合物とR<sup>b</sup>C O Y (R<sup>b</sup>は水素原子又はアルキル基であり、Yは塩素あるいは臭素原子である)で表わされる化合物から式(5)の化合物が合成できる。

式(6)の化合物は反応式(b)と同様の方法により、式(7)の化合物に変換できる(反応式(e))。式(7)の化合物は水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムあるいは炭酸カリウムあるいは炭酸ナトリウム等の塩基により加水分解して、式(8)の化合物に変換できる(反応式(f))。式(8)の化合物は塩基の存在下でR'Z'(R'は前記と同様の意味を表し、Z'は塩素あるいは臭素あるいはヨウ素原子あるいはアルカンスルホニル基あるいはアリールスルホニル基である。)で表わされる化合物を作用させることにより、化合物(3)においてR<sup>a</sup>が水素原子である化合物(9)を合成することができる(反応式(g))。化合物(9)は反応式(c)と同様の方法により化合物(4)においてR<sup>a</sup>が水素原子である化合物(10)に変換できる(反応式(h))。

また、Nuがピリジン環である場合には、以下の反応式(i)から(k)によって合成することができる。

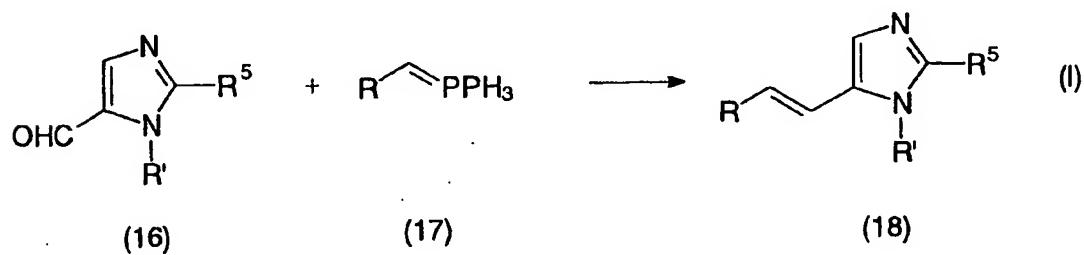


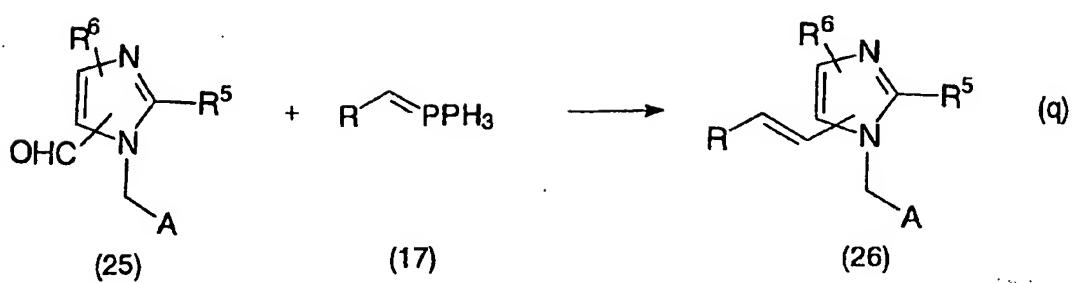
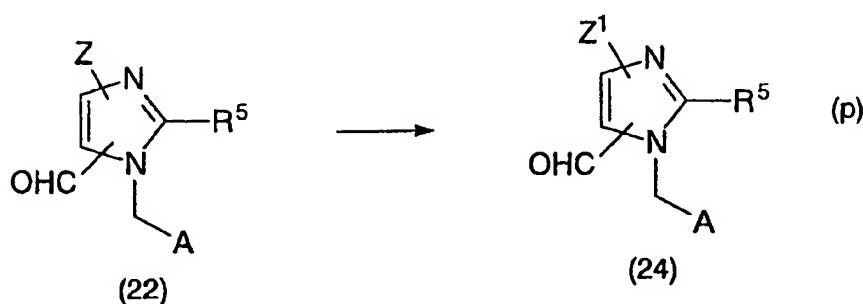
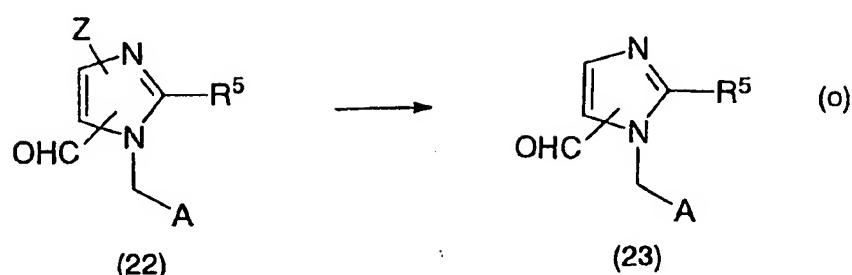
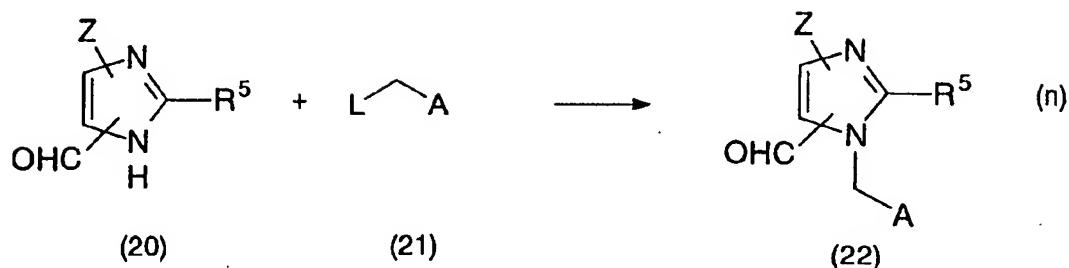
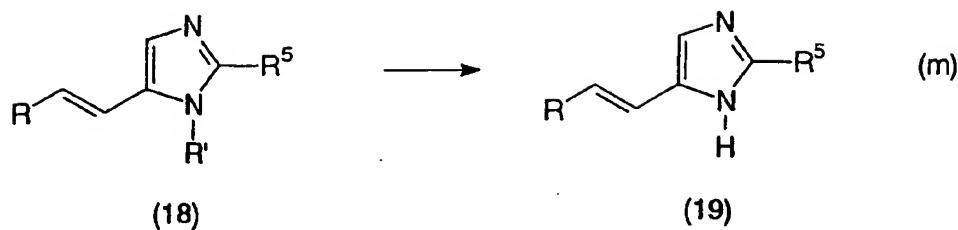


[式(i)～(k)中、Aは前記と同様の意味を表す。]

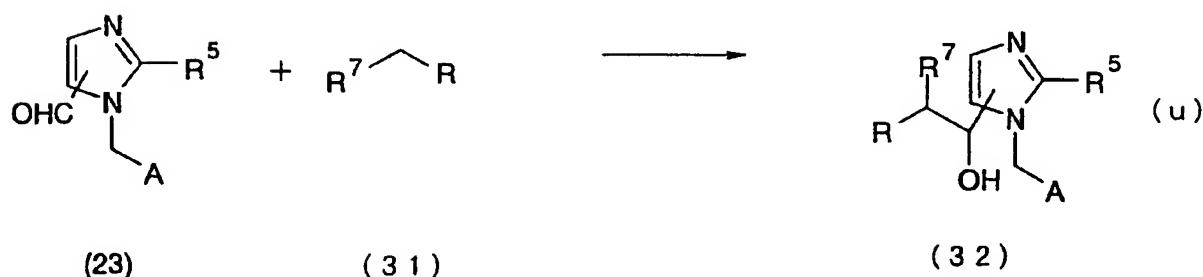
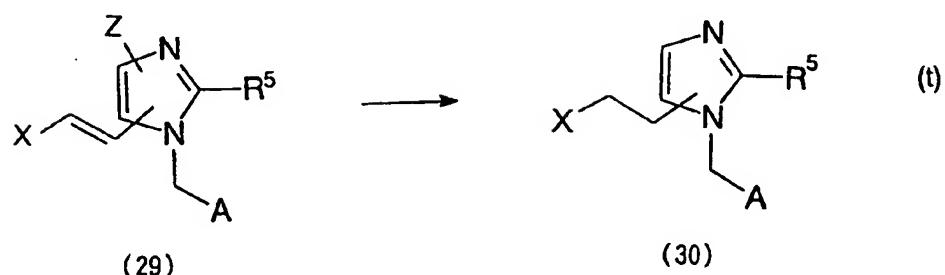
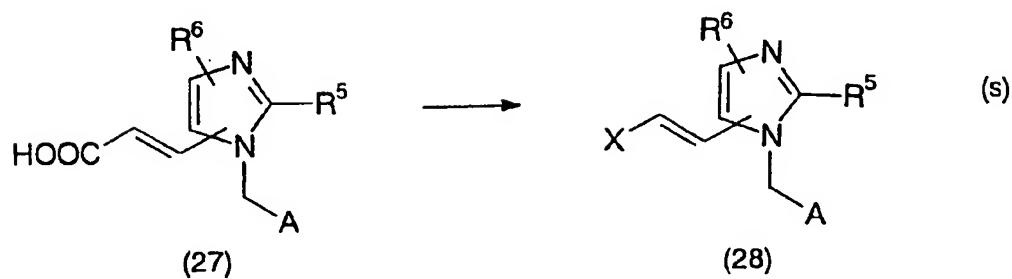
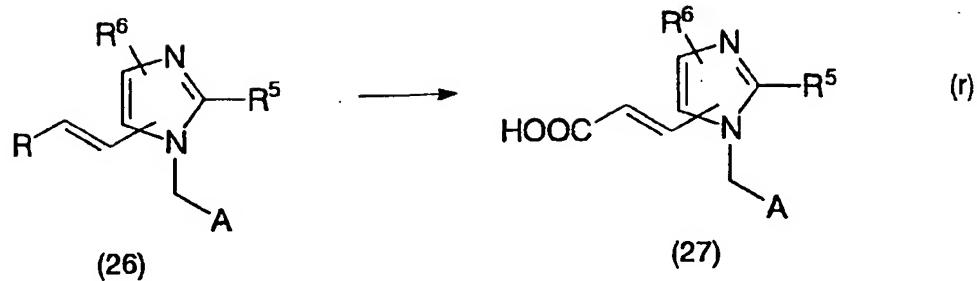
式(11)の化合物と式(12)の化合物を無水酢酸中で反応させて、式(13)の化合物を得る(反応式(i))。式(13)の化合物にピリジン等の塩基の存在下、二酸化セレンを作用させ、式(14)の化合物を得る(反応式(j))。式(14)の化合物を上記反応式(b)と同様の反応に付し、式(15)の化合物を得る(反応式(k))。

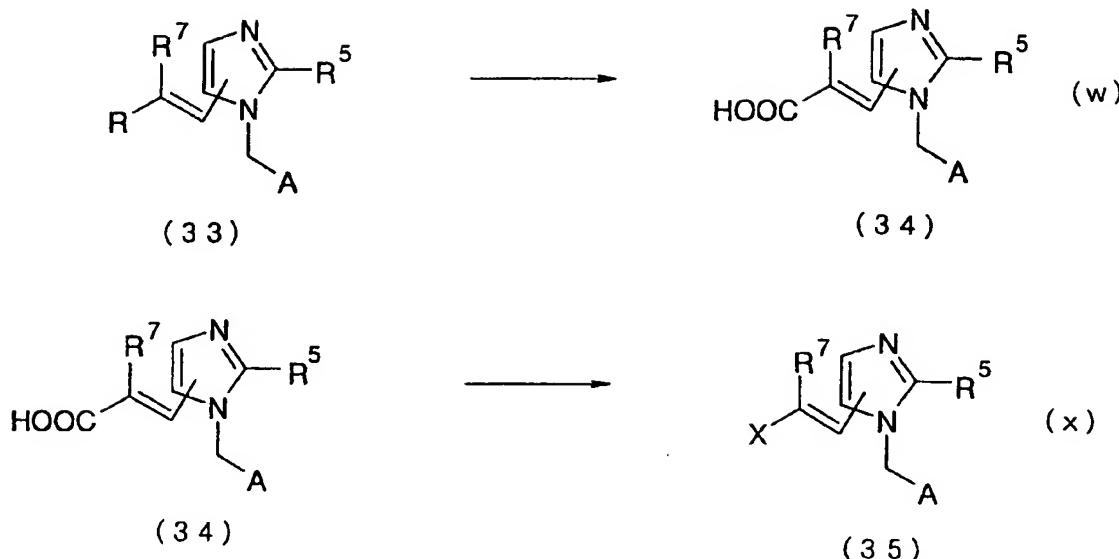
また、Nuがイミダゾール環である場合には、以下の反応式（1）から（x）によって合成することができる。





10





[反応式 (1) ~ (x) 中、R<sup>6</sup>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基であり、R<sup>7</sup>は芳香環低級アルキル基であり、X及びAは前記と同様の意味を表し、Zはハロゲン原子であり、Z'はフェニル基であり、Lはハロゲン原子等の脱離基であり、Phはフェニル基であり、Rは保護されたカルボン酸であり、R'はイミノ保護基である。]

式(16)の化合物に式(17)の化合物を反応させて式(18)の化合物を得る(反応式(1))。式(18)の化合物をアルコール中の塩化水素と反応させる反応等のイミノ保護基の脱離反応に付して、式(19)の化合物を得る(反応式(m))。式(20)の化合物を水素化ナトリウム等の塩基の存在下に式(21)の化合物と反応させて、式(22)の化合物を得る(反応式(n))。式(22)の化合物を接触還元等の脱ハロゲン化反応に付して、式(23)の化合物を得る(反応式(o))。式(22)の化合物をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の金属触媒及び炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、フェニルホウ酸と反応させて式(24)の化合物を得る(反応式(p))。式(25)の化合物を上記反応式(1)と同様の反応に付し、式(26)の化合物を得る(反応式(q))。式(26)の化合物を、加水分解等のカルボキシ保護

基の脱離反応に付し、式(27)の化合物を得る(反応式(r))。式(27)の化合物を上記反応式(b)と同様の反応に付し、式(28)の化合物を得る(反応式(s))。式(29)の化合物を接触還元等の還元反応に付し、式(30)の化合物を得る(反応式(t))。

式(32)の化合物は、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、t-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等に代表される塩基の存在下、式(23)の化合物と式(31)の化合物を反応させることにより得られる(反応式(u))。式(32)の化合物は酸あるいは塩基によって化合物(33)に変換できる。また、より温和な条件で化合物(33)を得るためにには、式(32)の化合物の水酸基をアシルオキシ基あるいはメタンスルホニルオキシ基あるいはトルエンスルホニルオキシ基あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基に代表される脱離基に変換した後、酸あるいは塩基を作用させることによって式(33)の化合物が得られる。この他にも脱水剤として用いられる反応剤を用いても式(32)の化合物から式(33)の化合物が得られる(反応式(v))。式(33)の化合物を、加水分解等のカルボキシ保護基の脱離反応に付し、式(34)の化合物を得る(反応式(w))。式(34)の化合物を上記反応式(b)と同様の反応に付し、式(35)の化合物を得ることができる(反応式(x))。反応式(u)及び反応式(v)と同様の方法により、式(25)の化合物とCH<sub>3</sub>R(Rは前記と同様の意味を表す)で表される式(36)の化合物からも同様の反応が進行し、式(26)の化合物が得られる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロ

マトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例及び詳細を以下に説明する。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1～6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、4-メチルベンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキルとはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が置換した炭素数8までの直鎖状又は分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、及び臭素原子が置換した炭素数8まで、より好適には炭素数1～3の直鎖状又は分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、プロモメチル基、ジプロモメチル基、トリプロモメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、1,2-ジブロモエチル基、2,2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-ク

ロロプロビル基、1-ブロモプロビル基、2-フルオロプロビル基、2-クロロプロビル基、2-ブロモプロビル基、3-フルオロプロビル基、3-クロロプロビル基、3-ブロモプロビル基、1, 2-ジフルオロプロビル基、1, 2-ジクロロプロビル基、1, 2-ジブロモプロビル基、2, 3-ジフルオロプロビル基、2, 3-ジクロロプロビル基、2, 3-ジブロモプロビル基、3, 3, 3-トリフルオロプロビル基、2, 2, 3, 3, 3-ベンタフルオロプロビル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、バーフルオロブチル基、2-フルオロベンチル基、2-クロロベンチル基、2-ブロモベンチル基、5-フルオロベンチル基、5-クロロベンチル基、5-ブロモベンチル基、バーフルオロベンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、バーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、バーフルオロヘプチル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロビルオキシ基、i-ブロビルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ベンチルオキシ基、i-ベンチルオキシ基、sec-ベンチルオキシ基、t-ベンチルオキシ基、2-メチルブロキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルベンチルオキシ基、3-メチルベンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-

エチル-1-メチルプロピルオキシ基等が挙げられる。さらに好適にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基等が挙げられ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

低級シクロアルキル基とは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、より好適には炭素数1～4のもの、シクロプロピル基及びシクロブチル基が挙げられる。

低級アルキル低級シクロアルキル基とは、前記低級アルキル基が結合した前記低級シクロアルキル基を意味する。

低級アルケニル基の好適な例としては、直鎖又は分岐した低級アルケニル基、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、1-ベンテニル基、2-ベンテニル基、3-ベンテニル基、4-ベンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1, 4-メチルベンテニル基等があげられる。

低級アルキニル基の好適な例としては、直鎖又は分岐した低級アルキニル基、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ベンチニル基、2-ベンチニル基、3-ベンチニル基、4-ベンチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-ブチニル基、5-ヘキシニル基等があげられる。

分岐していてもよい飽和又は不飽和架橋基とは、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、イミノ基、イミノ低級アルキル基、低級アルキリミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基等の架橋基となりうる置換基を意味し、これらはさらに低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アル

キルシクロアルキル基、芳香環低級アルキル基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよい。好ましいものとしては、メチレン基、エチレン基、エテニレン基、イミノメチレン基、N-メチル-イミノメチレン基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルアミノ基である。例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、i-ペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、t-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、1-メチルベンチルアミノ基、2-メチルベンチルアミノ基、3-メチルベンチルアミノ基、4-メチルベンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルブチルアミノ基、2,2-ジメチルブチルアミノ基、3,3-ジメチルブチルアミノ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。さらに好適には、炭素数1~4のもの、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、及びt-ブチルアミノ基が挙げられる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状及び分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、1,1-ジメチルエタンスルホニル基、1-(2-メチルプロパン)スルホニル基、n-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、1-(3-メチルブタン)スルホニル基、1,1-ジメチルプロパンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、1-(2-メチルペニタン)スルホニル基、1-(3-メチルペニタン)スルホニル基、1-(4-

メチルペンタン) スルホニル基、2-エチルブタンスルホニル基、3-エチルブタンスルホニル基、1,1-ジメチルブタンスルホニル基、2,2-ジメチルブタンスルホニル基、3,3-ジメチルブタンスルホニル基、1-エチル-1-メチルプロパンスルホニル基等を挙げることができる。好適には、炭素数1~4のアルキルスルホニル基が挙げられる。

五乃至六員環の芳香環とは、シクロヘンタジエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、フェニル基、ビリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、フリル基、ピラニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チオフェニル基等の芳香環基を意味する。

芳香環基とは、アリール基又は複素芳香環を意味する。アリール基は、本明細書全体において炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。複素芳香環は酸素原子、硫黄原子、窒素原子等の少なくとも1個の複素原子を有する不飽和の单環又は多環複素環基を意味し、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ビリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、チオフェニル基、フラニル基等が含まれる。また、そのベンゼン環上及びナフタレン環上に前記のハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ハロフェニル基、複素環基、ハロ複素環基等の置換基を有していてもよい。上記の複素原子の芳香環上の置換位置については、特に規定しない。

芳香環低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルベンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルベンチル基、ナフチルヘキシル基、ビリジルメチル基、ビリジルエチル基、キノリルメチル基、イソキノリルメチル基、フラニルメチ

ル基等を含み、前記の低級アルキル基に前記の芳香環基が結合したものを意味する。芳香環上に前記の芳香環基と同様の置換基を有していてもよい。

芳香環スルホニル基とは、ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基等、スルホニル基に前記の芳香環基が結合したものを含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ビロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基で置換されたものも含む。

ハロ複素環基とは、前記ハロゲン原子が結合した前記複素環基を意味する。

複素環低級アルキル基とは、例えばピリジルメチル基等のように前記の複素環基により置換された前記の低級アルキル基を意味し、ハロ複素環低級アルキル基とは、前記の複素環低級アルキル基の複素環がハロゲンで置換されたものである。

また、単にピリジル基といった場合は、2-ピリジル基、3-ピリジル基、及び4-ピリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素環基についても結合位置を規定するものではない。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等の少なくとも1個の複素原子を有する飽和又は不飽和の单環又は多環複素環基を意味する。

より好ましい例としては、下記の複素環基、-窒素原子1乃至5個を有する7乃至12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロビ

リジル、テトラゾロピリダジニル（例えばテトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル等）、ジヒドロトリアゾロピリダジニル等；

—硫黄原子1乃至3個を有する7乃至12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）又はそのS, S-二酸化物、例えばジチアナフタレニル（例えば4H-1, 3-ジチアナフタレニル、1, 4-ジチアナフタレニル等）、ベンゾチオフェニル又はそのS, S-二酸化物（例えばベンゾ[a]チオフェニル又はそのS, S-二酸化物、ベンゾ[b]チオフェニル又はそのS, S-二酸化物等）等；

—窒素原子1乃至4個を有する3乃至8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素單環基、例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル及びそのN-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル等）、テトラゾリル（例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）、ジヒドロトリアジニル（例えば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル等）等；

—窒素原子1乃至4個を有する3乃至8員、好ましくは5又は6員の飽和複素單環基、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル等；

—酸素原子1乃至2個及び窒素原子1乃至3個を有する7乃至12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル等；

—酸素原子1乃至2個及び窒素原子1乃至3個を有する3乃至8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素單環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル等）等；

－酸素原子 1 乃至 2 個及び窒素原子 1 乃至 3 個を有する 3 乃至 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の飽和複素単環基、例えばモルホリニル等；  
－硫黄原子 1 乃至 2 個及び窒素原子 1 乃至 3 個を有する 7 乃至 12 員、好ましくは 9 又は 10 員の不飽和縮合複素環基（好ましくは二環基）、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等；  
－硫黄原子 1 乃至 2 個及び窒素原子 1 乃至 3 個を有する 3 乃至 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の不飽和複素単環基、例えばチアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル（例えば 1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル等）等；  
－硫黄原子 1 乃至 2 個及び窒素原子 1 乃至 3 個を有する 3 乃至 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の飽和複素単環基、例えばチアゾリジニル等；  
－硫黄原子 1 個を有する 3 乃至 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の不飽和複素単環基、例えばチエニル等；等を挙げることができる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げることができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキルエステル（例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル等）、この低級アルキルエステルは適当な置換基を少なくとも 1 個有していてもよく、その例としては、例えば低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル【例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（又は 2-）アセトキシエチルエステル、1-（又は 2-、又は 3-）アセトキシプロピルエステル、1-（又は 2-、又は 3-、又は 4-

ー) アセトキシブチルエステル、1-(又は2-) プロピオニルオキシエチルエステル、1-(又は2-、又は3-) プロピオニルオキシプロピルエステル、1-(又は2-) ブチリルオキシエチルエステル、1-(又は2-) イソブチリルオキシエチルエステル、1-(又は2-) ヒバロイルオキシエチルエステル、1-(又は2-) ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-(又は2-) ペンタノイルオキシエチルエステル等]、低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエステル(例えば2-メシリエチルエステル等)、モノ(又はジ又はトリ)ハロ(低級)アルキルエステル(例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステル等)；低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル[例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-(又は2-) メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(又は2-) エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(又は2-) イソブロボキシカルボニルオキシエチルエステル等]、フタリジリデン(低級)アルキルエステル、又は(5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)(低級)アルキルエステル[例えば(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル等]；低級アルケニルエステル(例えばビニルエステル、アリルエステル等)；適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル(低級)アルキルエステル(例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニ

ル) メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステル等) ; 適当な置換基を少なくとも1個有していてもよい芳香環エステル(例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メチルエステル、クメニルエステル等) ; フタリジルエステル; 等を挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニル及びフェニル(又はニトロフェニル)(C1-C4)アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

好適な「アミド化されたカルボキシ基」としては、以下のものを挙げができる。

カルバモイル基、

モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基(低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、t-ブチルカルバモイル、N-メチル-N-(ピリジルメチル)カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基(アリール基及び低級アルキル基は前記のものを挙げができる) [例えばベンジルカルバモイル、3, 4-メチレンジオキシベンジルカルバモイル、ジアミノベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基(シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げができる) [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等]、

アリールカルバモイル（アリール基は前記のものを挙げることができる）【例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等】、

複素環カルバモイル基（複素環は前記のものを挙げることができる）【例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、テトラゾリルカルバモイル、N-メチル-N-ピリジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等】、

複素環低級アルキルカルバモイル基（複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる）【例えばモルホリノエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等】、

窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているN-ジ置換カルバモイル（例えばモルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-パーアヒドロアゼビニルカルボニル、1, 1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピベリジノカルボニル、1-ビペラジニルカルボニル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ビペラジニルカルボニル、カルボキシビロリジノカルボニル等）、

置換スルホニルカルバモイル基等。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数20までのアルキル基、アルケニル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又はアリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基等で置換されていてもよい。具体的には、ナフタレンスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニルカルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカ

ルバモイル、炭素数1～20のアルカンスルホニルカルバモイル（2,2-ジメチルエタンスルホニルカルバモイル、ブタンスルホニルカルバモイル、プロパンスルホニルカルバモイル、イソプロパンスルホニルカルバモイル、エタンスルホニルカルバモイル、メタンスルホニルカルバモイル、オクタンスルホニルカルバモイル、ペンタンスルホニルカルバモイル、イソペンタンスルホニルカルバモイル、ヘキサンスルホニルカルバモイル等）、トリハロ（低級）アルカンスルホニルカルバモイル（トリフルオロメタンスルホニルカルバモイル等）、フェニル（低級）アルカンスルホニルカルバモイル、トリ低級アルカンスルホニルカルバモイル、低級アルキルチオ低級アルカンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ（低級）アルカンスルホニルカルバモイル、キノリンスルホニルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルカンスルホニルカルバモイル（2-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、3-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、2-ヒドロキシベンタンスルホニルカルバモイル）等、アルケンスルホニルカルバモイル（エテンスルホニルカルバモイル、1-ベンテンスルホニルカルバモイル等）、複素環スルホニルカルバモイル（2-チオフェンスルホニルカルバモイル、8-キノリンスルホニルカルバモイル等）が挙げられる。

アシリアミノ基とは、アシリル基が結合したアミノ基を意味し、好適な「アシリル基」としては、脂肪族アシリル、芳香族アシリル、複素環アシリル、並びに芳香族基又は複素環基で置換された脂肪族アシリルであって、カルボン酸、炭酸、スルホン酸、カルバミン酸等から誘導されたアシリルを挙げることができる。

この脂肪族アシリルとしては、飽和又は不飽和の非環式又は環式のもの、例えば低級アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル等）等のアルカノイル、低級アルカンスルホニル（例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、n-ベンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル等）等のアルカンスルホニル

、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル（例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、低級アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル等）等のアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル（例えばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等）等のアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル（例えばアクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイル等）等のアルケノイル、シクロ（低級）アルカンカルボニル（例えばシクロプロパンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等）等のシクロアルカンカルボニル等を挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アロイル（例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル等）、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳香環カルバモイル（例えばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイル等）、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アレーンスルホニル（例えばベンゼンスルホニル、トシリ等）等を挙げることができる。

複素環アシル、例えば複素環カルボニル；複素環（低級）アルカノイル（例えば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイル等）；複素環（低級）アルケノイル（例えば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイル等）；複素環グリオキシロイル；複素環スルフィニル；複素環スルホニル；等を挙げることができる。

芳香族基で置換された脂肪族アシルとしては、フェニル（低級）アルコキシカルボニル（例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）等のアラルコキシカルボニル等を挙げることができる。

これらのアシル基は、1個又はそれ以上の適当な置換基、例えばニトロ等でさらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとしては、ニトロアラルコキシカルボニル（例えばニトロベンジルオキシカルボニル等）

等を挙げることができる。

本発明の芳香環誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンアミン等の有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸等の有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体又はジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式(I II)で表される芳香環誘導体では、N-(n-ペンタンスルホニル)-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミド、4-アミノ-3-(N-メチル-2, 4-ジクロロベンジルアミノ)- (N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミド、4-(アセチルアミノ)-3-( (N-メチル)-2, 4-ジクロロベンジルアミノ)

- (N - (n-ペンタンスルホニル) ) ベンズアミド等が挙げられる。

式 (IV) で表されるものとしては、具体的には、(E) - N - (n-ペンタ  
ンスルホニル) - 2 - (4-フェニルフェニル) エテニルピリジン-4-カルボン酸  
アミド等が挙げられる。

式 (V) で表される芳香環誘導体の具体例としては、(E) - 3 - (4-ブロ  
モ-1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル)  
- N - (n-ペンタンスルホニル) - 2-プロベン酸アミド、(E) - 3 - (1  
- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N -  
(n-ペンタンスルホニル) - 2-プロベン酸アミド、(E) - 3 - (4-クロ  
ロ-1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル)  
- N - (n-ペンタンスルホニル) - 2-プロベン酸アミド、(E) - 3 - (4  
-クロロ-1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-  
イル) - N - ベンゼンスルホニル-2-プロベン酸アミド、(E) - 3 - (1 -  
(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-  
イル) - N - (n-ペンタンスルホニル) - 2-プロベン酸アミド、(E) - 3  
- (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-4-フェニルイミダゾー  
ル-5-イル) - N - ベンゼンスルホニル-2-プロベン酸アミド、(E) - 3  
- (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-4-イル)  
- N - (n-ペンタンスルホニル) - 2-プロベン酸アミド、(E) - 3 - (1  
- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N -  
(n-ペンタンスルホニル) - 2 - ((チオフェン-2-イル) メチル) - 2  
- プロベン酸アミド、(E) - 2-ベンジル-3 - (1 - (2, 4-ジクロロベ  
ンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N - (n-ペンタンスルホニ  
ル) - 2-プロベン酸アミド等が挙げられる。

式 (VI) で表される芳香環誘導体の具体例としては、3 - (1 - (2, 4-  
ジクロロベンジル) - 2-メチルイミダゾール-5-イル) - N - (n-ペンタ

ンスルホニル) プロピオン酸アミド、(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベニジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル))-N-(n-ペンタンスルホニル) プロピオン酸アミド等が挙げられる。

以上に述べた本発明の芳香環誘導体及びその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabs on-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血圧症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスボリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インボテンス（例えば器質的インボテンス、精神的インボテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、PTCA後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予

防にも有用である。

この発明の芳香環誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿润剤及びその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg}/\text{kg}$ 、筋注や静注の場合 $0.1 \sim 10 \text{ mg}/\text{kg}$ を一日に1~4回投与する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物(31)~(36)の化学式を示す図である。

図2は、化合物(37)~(43)の化学式を示す図である。

図3は、化合物(44)~(45)の化学式を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

<製造例1；N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(アセチルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの製造>

3-アセチルアミノ-4-ニトロ安息香酸(60.22g)とN,N-ジメチルホルムアミド(200ml)の溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(65.09g)と一緒に加え、室温下で1時間攪拌した。1-ペンタンスルホンアミド(60.72g)と

1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン(61.12g)を加え、100°Cで16時間攪拌した。真空ポンプを用い減圧下、90°Cで溶媒を留去し、クロロホルムと水を加えた。攪拌しながら水層が～pH4になるまで希塩酸を加えた。有機層を分液し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮することによりN-(n-ペンタンスルホニル)-3-(アセチルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの粗精製物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<製造例2； N-(n-ペンタンスルホニル)-3-アミノ-4-ニトロベンズアミドの製造>

上記方法で得られたN-(n-ペンタンスルホニル)-3-(アセチルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの粗精製物、水(300ml)及びエタノール(500ml)の混合物に、10%水酸化ナトリウム水溶液(200g)を加え、45°C～50°Cで6時間攪拌した。減圧下、溶媒(約300ml)を留去した。10%塩酸で中性まで調整し、続いて希塩酸で～pH2に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより黄色結晶のN-(n-ペンタンスルホニル)-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド(85.0g)を得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.5Hz), 1.27(2H, m), 1.36(2H, m), 1.68(2H, m), 3.48(2H, t, J=6.0Hz), 6.99(1H, dd, J=1.5 and 9.0Hz), 7.40-7.60(2H, brs), 7.50(1H, d, J=1.5Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 12.0-13.0(1H, brs)。

<製造例3； N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの製造>

N-(n-ペンタンスルホニル)-3-アミノ-4-ニトロベンズアミド(85.0g)、塩化2,4-ジクロロベンジル(105.4g)、ヨウ化ナトリウム(20.0g)、炭酸カリウム(113.3g)及びメタノール(120ml)を加えた。60°Cで24時間攪拌し、塩化2,4-ジクロロベンジル(105.4g)を追加し、60°Cで24時間

攪拌した。さらに塩化2, 4-ジクロロベンジル(105.4g)を追加し、60°Cで30時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル(500ml)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500ml)を加え、攪拌し析出した結晶を濾別した。濾液を分液し、有機層を濃縮して結晶を得た。結晶を合わせ、水と酢酸エチルで洗浄することにより、オレンジ色結晶のN-(n-ペンタンスルホニル)-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド(66.6g)が得られた。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.5Hz), 1.15-1.30(4H, m), 1.40-1.60(2H, m), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 7.22(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 7.27(1H, d, J=1.5Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.37(1H, dd, J=2.0 and 8.5Hz), 7.65(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, d, J=8.5Hz), 8.58(1H, t, J=6.0Hz), 11.32(1H, brs)。

<実施例1； N-(n-ペンタンスルホニル)-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミド(31)の合成>

N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド(38.9g)にテトラヒドロフラン(200ml)、エタノール(200ml)及び水(800ml)を加えた。この混合物を攪拌しながらハイドロサルファイトナトリウム(214.2g)を一気に加えた。直ちに90°Cのオイルバスにつけ、還流させた。40分後還流を停止した。放冷後、二層を分液した。有機層を濃縮して得られた残渣に水を加え、析出した固体を濾別、水洗、続いて酢酸エチルで洗浄した。得られた固体にエタノール(520ml)を加え100°Cで還流させ、完全に溶解させた。熱時に水(230ml)を加え、攪拌したまま放冷した。1時間後、結晶を濾過し、濾液をエタノール/水=7:3の溶液で洗浄、乾燥することにより淡黄結晶のN-(n-ペンタンスルホニル)-4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンズアミド(31)(19.9g)が得られた。

#### [化合物(31)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(2H, m), 1.32(2H, m), 1.62(2H, m), 3.40(2H, m), 4.38(2H, d, J=5.8Hz), 5.32(1H, t, J=5.8Hz), 5.59(2H, brs), 6.56(1H, d, J=8.2Hz), 6.85(1H, d, J=1.8Hz), 7.20(1H, dd, J=8.2 and 1.8Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(1H, dd, J=8.5 and 2.1Hz), 7.63(1H, d, J=1.8Hz), 11.32(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1661cm<sup>-1</sup>。

mp : 180-182°C。

<製造例4 ; 3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸の製造>

3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(1.00g)、N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミン(1.54g)及び炭酸ナトリウム(1.15g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液を100°Cで14時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え攪拌、分液し、有機層を濃縮して得られた残渣にメタノールを加えた。不溶成分を除いた後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸(0.85g)を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.75(3H, s), 4.42(2H, s), 7.39(1H, d, J=8.4Hz), 7.43(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.46(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(1H, d, J=1.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz)。

<製造例5 ; N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミドの製造>

3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸(0.85g)とN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物にN, N'-カルボニルジイミダゾール(0.776g)を室温で加え、1時間攪拌した。1-ペンタンスルホニアミド(0.724g)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック

-7-エン (0.729g) を加え、100°Cで21時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を水洗後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル = 50 / 50 ~ 0 / 100）で精製した。目的の分画を濃縮し、再び酢酸エチルに溶かし、希塩酸で2回、続いて炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮することにより、N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.605g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

<実施例2；4-アミノ-3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-(N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミド(32)の合成>

N-(n-ペンタンスルホニル)-3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロベンズアミド (0.605g) にエタノール (4ml) 及びテトラヒドロフラン (4ml)、さらにハイドロサルファイトナトリウム (3.10g) の水溶液 (10ml) を加え、80°Cで20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて、分液した。有機層を水洗、濃縮し、残渣をエーテルから結晶化し、濾別、乾燥することにより4-アミノ-3-(N-メチル-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-(N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミド (32) (0.126g)を得た。

#### [化合物(32)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.2Hz), 1.34-1.42(2H, m), 1.42-1.48(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.51(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.8Hz), 4.12(2H, s), 5.79(2H, s), 6.68(1H, d, J=8.6Hz), 7.37(1H, dd, J=8.2 and 2.0Hz), 7.50(1H, dd, J=8.4 and 1.9Hz), 7.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.58(1H, d, J=2.2Hz), 7.67(1H, d, J=1.9Hz), 11.48(1H, s)。

IR(Nujol) : 1651cm<sup>-1</sup>。

Mass(FD) : m/e 457(M)。

mp : 122.5-124°C。

<実施例3 ; 4-(アセチルアミノ)-3-(N-メチル)-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-(N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミド(33)の合成>

4-アミノ-3-(N-メチル)-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-(N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミドをクロロホルムに溶かし、トリエチルアミンと塩化アセチルを加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて分液し、有機層を水洗、濃縮して得られた残渣をエーテルで結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより4-(アセチルアミノ)-3-(N-メチル)-2,4-ジクロロベンジルアミノ)-(N-(n-ペンタンスルホニル))ベンズアミド(33)を得た。

[化合物(33)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.25-1.32(2H, m), 1.34-1.42(2H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.08(3H, s), 2.64(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 4.14(2H, s), 7.37(1H, dd, J=8.3 and 2.2Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.68(1H, dd, J=8.5 and 1.9Hz), 7.90(1H, d, J=1.9Hz), 8.11(1H, d, J=8.6Hz), 9.14(1H, s), 11.95(1H, s)。

IR(Nujol) : 1662cm<sup>-1</sup>。

Mass(FD) : m/e 499(M)。

mp : 163.5-165°C。

<製造例6 ; 4,5-ジブロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾールの製造>

4,5-ジブロモ-2-メチルイミダゾール(4.91g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(901mg)を氷冷下で徐々に加えた。室温で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル=クロリド(3.75g)を氷冷下で徐々に滴下し、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で留去し

た後、残渣に酢酸エチルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3/1）で精製し、4, 5-ジプロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール(7.6g)を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.92(2H, t, J=8Hz), 2.47(3H, s), 3.55(2H, t, J=8Hz), 5.24(2H, s)。

<製造例7 ; 4-プロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキサルデヒドの製造>

4, 5-ジプロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール(29.2g)をテトラヒドロフラン(250ml)に溶解し、1.63N n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液(58.1ml)を-55°Cから-60°Cで20分かけて滴下した。-60°Cで30分攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(58g)を-55°Cから-60°Cで徐々に滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3/1）で精製し、4-プロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキサルデヒド(18.5g)を淡黄色油状物として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.91(2H, t, J=8Hz), 2.52(3H, s), 3.58(2H, t, J=8Hz), 5.70(2H, s), 9.71(1H, s)。

<製造例8 ; 5-プロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキサルデヒドの製造>

4-プロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)

イミダゾールー5-カルボキサルデヒド(18.5g)をエタノール(80ml)に溶解し、6N塩酸(80ml)を添加して、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加した。析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄した後、減圧下で加熱乾燥し、5-ブロモ-2-メチルイミダゾールー4-カルボキサルデヒド(9.17g)を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.45(3H, s), 9.53(1H, s)。

<製造例9 ; 4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾールー5-カルボキサルデヒドの製造>

5-ブロモ-2-メチルイミダゾールー4-カルボキサルデヒド(2.25g)と炭酸カリウム(2.47g)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、2,4-ジクロロベンジル=クロリド(2.56g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1ml)を添加した。室温で終夜、70°Cで1時間攪拌した。酢酸エチルを添加して、水で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾールー5-カルボキサルデヒド(3.42g)を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.34(3H, s), 5.58(2H, s), 6.42(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d d, J=2, 8Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz), 9.70(1H, s)。

<製造例10 ; (E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾールー5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルの製造>

4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾールー

5-カルボキサルデヒド(1g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下でメチル= (トリフェニルホスフォラニリデン)アセテート(1.01g)を添加した。加熱還流3時間の後、メチル= (トリフェニルホスフォラニリデン)アセテート(290mg)を追加し、さらに3時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、(E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(1.04g)を淡黄色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.36(3H, s), 3.75(3H, d, J=2Hz), 5.20(2H, s), 6.39(1H, d, J=8Hz), 6.53(1H, d, J=15Hz), 7.17(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26(1H, d, J=2Hz), 7.47(1H, d, J=2Hz)。

<製造例11 ; (E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸の製造>

(E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(800mg)をメタノール(20ml)に溶解し、1N NaOH(20ml)を添加して30分間加熱還流した。氷冷下で1N塩酸を添加して酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、(E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(762mg)を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d6) : 2.32(3H, s), 5.39(2H, s), 6.28(1H, d, J=15Hz), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=15Hz), 7.39(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.74(1H, d, J=3Hz)。

<実施例4 ; (E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)

) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (n - ベンタンスルホニル) - 2 - プロベン酸アミド (34) の合成>

(E) - 3 - (4 - プロモ - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロベン酸 (696mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (7ml) に懸濁し、N, N' - カルボニルジイミダゾール (376mg) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、ベンタンスルホンアミド (405mg) と 1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデック - 7 - エン (407mg) を添加した。100°C で 3 時間攪拌した後、氷冷下で 1N 塩酸を添加して弱酸性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを添加し、析出した結晶を濾取して減圧下で乾燥し、(E) - 3 - (4 - プロモ - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (n - ベンタンスルホニル) - 2 - プロベン酸アミド (34) (800mg) を白色結晶として得た。

#### [化合物 (34) の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d6) : 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.57-1.67(2H, m), 2.33(3H, s), 3.32-3.40(2H, m), 5.39(2H, s), 6.52(1H, d, J=9Hz), 6.69(1H, d, J=15Hz), 7.27(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.75(1H, s)。Mass(ESI) : 522(M-H)。

<実施例 5 ; 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (n - ベンタンスルホニル) プロピオン酸アミド (35) の合成>

(E) - 3 - (4 - プロモ - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 5 - イル) - N - (n - ベンタンスルホニル) - 2 - プロベン酸アミド (630mg) をメタノール (6ml)、1, 4 - ジオキサン (6ml) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム炭素 (100mg)、酢酸カリウム (130mg) を添加した。1 気圧の水素雰囲気下で接触還元を 5 時間行った後、3 気圧の水素雰囲気下で接触還元をさ

らに4時間行った。触媒を濾去したのち溶媒を減圧下で留去した。残渣にジクロロメタンを添加し、水で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン=3/97)で精製し、3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタソルホニル)プロピオン酸アミド(35)(290mg)を淡黄色粉末として得た。

#### [化合物(35)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.92(3H, t, J=8Hz), 1.18-1.35(4H, m), 1.53-1.63(2H, m), 2.16(3H, s), 2.52-2.60(4H, m), 3.27(2H, d, J=8Hz), 5.17(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, s), 7.36(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz)。  
Mass(ESI) : m/e 444(M-H)。

#### <製造例12 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒドの製造>

4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(500mg)を1,4-ジオキサン(5ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(100mg)、酢酸カリウム(155mg)を添加した。1気圧の水素雰囲気下で接触還元を7時間行った後、触媒を濾去したのち溶媒を減圧下で留去した。残渣に酢酸エチルを添加し、水で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去して、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(379mg)を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.38(3H, s), 5.62(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz), 7.82(1H, s), 9.69(1H, s)。

#### <製造例13 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-

## &lt;チルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエステルの製造&gt;

製造例10と同様の操作により1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサアルデヒド(346mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエステル(330mg)を白色結晶として得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.35(3H, s), 3.73(3H, s), 5.18(2H, s), 6.16(1H, d, J=15Hz), 6.30(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.26(1H, d, J=3Hz), 7.42-7.55(1H, m), 7.65-7.70(1H, m)。

## &lt;製造例14 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸の製造&gt;

製造例11と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエステル(300mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸(210mg)を白色結晶として得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d6) : 2.29(3H, s), 5.34(2H, s), 6.17(1H, d, J=15Hz), 6.35(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.60(1H, s), 7.75(1H, s)。

## &lt;実施例6 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(36)の合成&gt;

実施例4と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸(177mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(36)(164mg)を

白色結晶として得た。

[化合物(36)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.55-1.67(2H, m), 2.27(3H, s), 3.30-3.40(2H, m), 5.36(2H, s), 6.30(1H, d, J=15Hz), 6.36(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.53(1H, s), 7.73(1H, d, J=2Hz)。

Mass(ESI) : m/e 444(M+H)。

<製造例15 ; 5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキサアルデヒドの製造>

5-ブロモ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキサアルデヒド(400mg)を濃塩酸(6ml)に溶解し、24時間加熱還流した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘキサンを添加し、結晶を濾取して、5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキサアルデヒド(222mg)を黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.45(3H, s), 9.58(1H, s)。

<製造例16 ; 4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサアルデヒドの製造>

製造例9と同様の操作により5-クロロ-2-メチルイミダゾール-4-カルボキサアルデヒド(205mg)から4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサアルデヒド(270mg)を淡黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.32(3H, s), 5.57(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d

d, J=2, 8Hz), 7.45(1H, s), 9.76(1H, s)。

<製造例 17 ; (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルの製造>

製造例 10 と同様の操作により 4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(253mg)から (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(289mg)を淡黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.33(3H, s), 3.75(3H, s), 5.17(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.48(1H, d, J=15Hz), 7.18(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.28(1H, d, J=15Hz), 7.48(1H, d, J=2Hz)。

<製造例 18 ; (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸の製造>

製造例 11 と同様の操作により (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(270mg)から (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(242mg)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d6) : 2.32(3H, s), 5.40(2H, s), 6.25(1H, d, J=15Hz), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=15Hz), 7.39(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.75(1H, d, J=3Hz)。

<実施例 7 ; (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(37)の合成>

実施例4と同様の操作により(E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(130mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペントンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(37)(142mg)を白色結晶として得た。

[化合物(37)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.92(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.57-1.68(2H, m), 2.31(3H, s), 3.32-3.40(2H, m), 5.38(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, d, J=15Hz), 7.26(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.74(1H, d, J=2Hz)。

Mass(ESI) : m/e 478(M-H)。

<実施例8 ; (E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-ベンゼンスルホニル-2-プロペン酸アミド(38)の合成>

実施例4と同様の操作により(E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(100mg)から(E)-3-(4-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-ベンゼンスルホニル-2-プロペン酸アミド(38)(78mg)を白色結晶として得た。

[化合物(38)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.27(3H, s), 5.33(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=15Hz), 7.13(1H, d, J=15Hz), 7.34(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.55-7.72(4H, m), 7.90(2H, d, J=8Hz)。

Mass(ESI) : m/e 484(M-H)。

<製造例19 ; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-カルボキサアルデヒドの製造>

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(50mg)をトルエン(3ml)に懸濁し、4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(300mg)を添加した。室温で10分攪拌した後、フェニルホウ酸(126mg)のエタノール溶液(0.5ml)と2M炭酸ナトリウム水溶液(0.90ml)を添加し、8時間加熱還流した。反応液を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製した。精製物にヘキサンを添加して結晶を濾取し、減圧下で加熱乾燥して、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(298mg)を淡黄色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 5.67(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=2, 8Hz), 7.45-7.50(4H, m), 7.67-7.70(2H, m), 9.82(1H, s)。

<製造例20 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステルの製造>

製造例10と同様の操作により1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(280mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸メチルエステル(288mg)を淡黄色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 3.69(3H, s), 5.25(2H, s), 5.77(1H, d, J=15Hz), 6.53(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.50(1H, d, J=3Hz), 7.60-7.66(3H, m)。

<製造例21 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-

## &lt;チル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸の製造&gt;

製造例11と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエステル(263mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸(228mg)を白色結晶として得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.40(3H, s), 5.38(2H, s), 5.66(1H, d, J=15Hz), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.48(5H, m), 7.55-7.58(2H, m), 7.78(1H, s)。

<実施例9 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(39)の合成>

実施例4と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸(110mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(39)(105mg)を白色結晶として得た。

## [化合物(39)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.80(3H, t, J=7Hz), 1.18-1.37(4H, m), 1.55-1.64(2H, m), 2.32(3H, s), 3.33-3.38(2H, m), 5.35(2H, s), 6.02(1H, d, J=15Hz), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.37-7.57(7H, m), 7.77(1H, d, J=2Hz)。

Mass(ESI) : m/e 518(M-H)。

<実施例10 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-フェニルイミダゾール-5-イル)-N-ベンゼンスルホニル-2-プロベン酸アミド(40)の合成>

実施例4と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)

) - 2 - メチル - 4 - フェニルイミダゾール - 5 - イル) - 2 - プロパン酸(108mg)から (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - フェニルイミダゾール - 5 - イル) - N - ベンゼンスルホニル - 2 - プロパン酸アミド(40)(111mg)を白色結晶として得た。

[化合物(40)の物性]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.30(3H, s), 5.32(2H, s), 5.97(1H, d, J=15Hz), 6.54(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.70(10H, m), 7.78(1H, d, J=2Hz), 7.87(2H, d, J=7Hz)  
Mass(ESI) : m/e 524(M-H)。

<製造例22 ; 2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾールの製造>

製造例6と同様の操作により2 - メチルイミダゾール(5.00g)から2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール(13.2g)を褐色油状物として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.91(2H, t, J=8Hz), 2.45(9H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 5.20(2H, s), 6.92(2H, s)。

<製造例23 ; 2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール - 5 - カルボキサルデヒドの製造>

製造例7と同様の操作により2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール(7.00g)から2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール - 5 - カルボキサルデヒド(650mg)を淡黄色油状物として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.92(2H, t, J=8Hz), 2.57(3H, s), 3.61(2H, s, J=8Hz), 5.77(2H, s), 9.70(1H, s)。

<製造例24 ; (E) - 3 - (2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル

) エトキシメチル) イミダゾール-5-イル) -2-プロベン酸メチルエステルの製造>

製造例 10 と同様の操作により 2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキサアルデヒド(634mg)から(E)-3-(2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエステル(656mg)を褐色粉末として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : -0.01(9H, s), 0.92(2H, t, J=8Hz), 2.50(3H, s), 3.51(2H, d, J=8Hz), 3.80(3H, s), 5.28(2H, s), 6.30(1H, d, J=15Hz), 7.38(1H, s), 7.58(1H, d, J=15Hz)。

Mass(ESI) : m/e 297(M+1)。

<製造例 25 ; (E)-3-(2-メチルイミダゾール-4-イル)-2-プロベン酸メチルエ斯特ルの製造>

製造例 8 と同様の操作により (E)-3-(2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸メチルエ斯特ル(653mg)から(E)-3-(2-メチルイミダゾール-4-イル)-2-プロベン酸メチルエ斯特ル(214mg)を褐色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) : 2.42(3H, s), 3.70(3H, s), 6.43(1H, d, J=15Hz), 7.50(1H, d, J=15Hz), 7.60(1H, s)。

Mass(ESI) : m/e 167(M+1)。

mp : 200-203°C.

<製造例 26 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル)-2-プロベン酸メチルエ斯特ルの製造>

製造例 9 と同様の操作により (E)-3-(2-メチルイミダゾール-4-イ

ル) - 2 - プロベン酸メチルエステル (190mg) から (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 2 - プロベン酸メチルエステル (254mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.46(3H, s), 3.77(3H, s), 5.10(2H, s), 6.55(1H, d, J=15Hz), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, s), 7.22(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.47(1H, brs), 7.50(1H, d, J=15Hz)。

Mass(ESI) : m/e 325(M+1)。

mp : 135-137°C。

<製造例 27 ; (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 2 - プロベン酸の製造>

製造例 11 と同様の操作により (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 2 - プロベン酸メチルエステル (258mg) から (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - 2 - プロベン酸 (309mg) を淡褐色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6) : 2.27(3H, s), 5.22(2H, s), 6.21(1H, d, J=15Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.37(1H, d, J=15Hz), 7.42-7.49(2H, m), 7.71(1H, d, J=2Hz)。

Mass(ESI) : m/e 309(M-1)。

mp : 134-135°C。

<実施例 11 ; (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル) - N - (n - ベンタシスルホニル) - 2 - プロベン酸アミド (41) の合成>

実施例 4 と同様の操作により (E) - 3 - (1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール - 4 - イル - 2 - プロベン酸 (210mg) から (E) -

3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル)) -N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(41)(220mg)を淡黄色結晶として得た。

[化合物(41)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.89(3H, br t, J=7Hz), 1.25-1.45(4H, m), 1.71-1.86(2H, m), 2.39(3H, s), 3.46(3H, br t, J=7Hz), 5.10(2H, s), 6.61(1H, d, J=15Hz), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, s), 7.23(1H, overlapped with CDCl<sub>3</sub>), 7.47(1H, d, J=2Hz), 7.60(1H, d, J=15Hz)。

Mass(ESI) : m/e 442(M-1)。

mp 170-172°C。

<実施例12 ; (E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル)) -N-(n-ペンタンスルホニル)プロピオン酸アミド(42)の合成>

実施例5と同様の操作により(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル)) -N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロベン酸アミド(150mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-4-イル)) -N-(n-ペンタンスルホニル)プロピオン酸アミド(42)(220mg)を無色結晶として得た。

[化合物(42)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.89(3H, br t, J=7Hz), 1.26-1.49(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.39(3H, s), 2.68-2.75(2H, m), 2.80-2.89(2H, m), 3.41(3H, br t, J=7Hz), 5.05(2H, s), 6.56(1H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz)。

Mass(ESI) : m/e 446(M+1)。

mp : 120-122°C。

<製造例28 ; (E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニ

## &lt;ルビリジンの製造&gt;

4-フェニルベンズアルデヒド(6.45g)、2,4-ルチジン(7.59g)及び無水酢酸(10ml)の混合物を浴温150°Cで12時間加熱後さらに12時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒ヘキサン／酢酸エチル=9/1~5/1)で精製して(E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン(4.35g)を黄色固体として得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.38(3H, s), 6.98(1H, d, J=5Hz), 7.12-7.28(2H), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.44(2H, t, J=8Hz), 7.56-7.71(7H), 8.47(1H, d, J=5Hz)。

<製造例29 ; (E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン-4-カルボン酸の製造>

(E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン(4.24g)、二酸化ゼレン(2.08g)及びビリジン(43ml)の混合物を24時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルム／メタノール／アンモニア水(65:25:4)で抽出した。抽出液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル中で粉碎して(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン-4-カルボン酸(3.81g)を褐色粉末として得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6): 7.32-7.53(4H), 7.63(1H, d, J=5Hz), 7.70-7.84(8H), 7.96(1H, s), 8.66(1H, d, J=5Hz)。

<実施例13 ; (E)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン-4-カルボン酸アミド(43)の合成>

(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルルビリジン-4-カルボン酸(277mg)を乾燥ジメチルホルムアミド(2.8ml)に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(194mg)を加えて室温で1.5時間、100°Cで30分間攪拌した

。室温まで放冷し、反応液にペンタンスルホンアミド (209mg) と 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデック-7-エン (210mg) を加え、100°C で 48 時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、液性を 1N 塩酸で pH 5 に調整し、生じた沈殿を濾取し水洗した。得られた粗精製物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール : 水 = 65 : 25 : 4) で精製し (E)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸アミド (43) (67mg) を褐色粉末として得た。

[化合物 (43) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.85(3H, t, J=6Hz), 1.30(4H, m), 1.64(2H, m), 3.22(2H, t, J=6Hz), 7.32-7.53(4H), 7.62-7.86(8H), 7.98(1H, s), 8.63(1H, d, J=5Hz)。

<製造例 30 ; (E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジンの製造>

4-フェニルベンズアルデヒド (6.45g)、2, 4-ルチジン (7.59g) 及び無水酢酸 (10ml) の混合物を浴温 150°C で 12 時間加熱後さらに 12 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 ~ 5/1) で精製して (E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン (4.35g) を黄色固体として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.38(3H, s), 6.98(1H, d, J=5Hz), 7.12-7.28(2H), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.44(2H, t, J=8Hz), 7.56-7.71(7H), 8.47(1H, d, J=5Hz)。

<製造例 31 ; (E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸の製造>

(E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン (4.24g)、二酸化ゼレン (2.08g) 及びピリジン (43ml) の混合物を 24 時間加熱還流し

た。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルム／メタノール／アンモニア水（65：25：4）で抽出した。抽出液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル中で粉碎して（E）-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸（3.81g）を褐色粉末として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：7.32-7.53(4H), 7.63(1H, d, J=5Hz), 7.70-7.84(8H), 7.96(1H, s), 8.66(1H, d, J=5Hz)。

<製造例32；（E）-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-(2-(4-フェニルフェニル)エテニル)ピリジン-4-カルボン酸アミドの製造>

（E）-2-(2-(4-フェニルフェニル)エテニル)ピリジン-4-カルボン酸（277mg）を乾燥ジメチルホルムアミド（2.8ml）に溶解し、カルボニルジイミダゾール（194mg）を加えて室温で1.5時間、100°Cで30分間攪拌した。室温まで放冷し、反応液にペンタンスルホンアミド（209mg）と1,8-ジアゼビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン（210mg）を加え、100°Cで48時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、液性を1N塩酸でpH5に調整し、生じた沈殿を濾取し水洗した。得られた粗精製物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水=65：25：4）で精製し（E）-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-(2-(4-フェニルフェニル)エテニル)ピリジン-4-カルボン酸アミド（67mg）を褐色粉末として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)：0.85(3H, t, J=6Hz), 1.30(4H, m), 1.64(2H, m), 3.22(2H, t, J=6Hz), 7.32-7.53(4H), 7.62-7.86(8H), 7.98(1H, s), 8.63(1H, d, J=5Hz)。

<製造例33；3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イルメチル)プロピオン酸メチルエステルの製造>

ジイソプロピルアミン (338mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解し、窒素雰囲気下でドライアイスーアセトン浴上で冷却しながら 1. 6 M n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) (2.10ml) をシリングで添加した。氷水浴上で 30 分間攪拌した後、再びドライアイスーアセトン浴上で冷却しながら 3-(2-チエニル) プロピオン酸メチルエステル (285mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液をシリングで添加した。1 時間攪拌した後、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキシアルデヒド (300mg) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液をシリングで添加した。1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを添加し、ドライアイスーアセトン浴をはずした。水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、3-(1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イルメチル) プロピオン酸メチルエステル (490mg) の粗精製物を褐色油状物として得た。

<製造例 34 ; (E)-3-(1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-(チオフェン-2-イルメチル)-2-プロペン酸メチルエステルの製造>

製造例 33 で得られた 3-(1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イルメチル) プロピオン酸メチルエステル (490mg) をジクロロメタン (5ml) に溶解し、無水酢酸 (683mg) と 4-(ジメチルアミノ) ピリジン (55mg) を添加した。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して 30 分間攪拌した。ジクロロメタンで 2 回抽出した後、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得た残渣をトルエン (5ml) に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデックー 7-エン (424mg) を添加した。100°C の油浴上で 1 時間加熱した。減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液と酢

酸エチルを添加した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル＝1／3で溶出した。目的物の画分を減圧濃縮して (E) - 3 - (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (チオフェン-2-イルメチル) - 2 - プロベン酸メチルエステル (111mg) を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.34(3H, s), 3.73(3H, s), 4.12(2H, s), 5.17(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, d, J=3Hz), 6.90(1H, t, J=6Hz), 7.35(1H, s), 7.41(1H, s), 7.46(1H, d, J=2Hz)。

<製造例 35 ; (E) - 3 - (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (チオフェン-2-イルメチル) - 2 - プロベン酸の製造>

製造例 11 と同様の操作により、製造例 34 で得られた (E) - 3 - (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (チオフェン-2-イルメチル) - 2 - プロベン酸メチルエステル (101mg) から (E) - 3 - (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール-5-イル) - 2 - (チオフェン-2-イルメチル) - 2 - プロベン酸 (100mg) を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) : 2.30(3H, s), 3.97(2H, s), 5.32(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.79(1H, d, J=2Hz), 6.93(1H, t, J=3Hz), 7.25-7.27(3H, m), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz)。

<実施例 14 ; (E) - 3 - (1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾール-5-イル) - N - (n-ペンタンスルホニル) - 2 - ((チオフェン-2-イル) メチル) - 2 - プロベン酸アミド (44) の合成>

実施例4と同様の操作により、製造例35で得られた(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-(チオフェン-2-イルメチル)-2-プロベン酸(85mg)と1-ペンタンスルホニアミド(47mg)から(E)-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-(チオフェン-2-イル)メチル)-2-プロベン酸アミド(74mg)を白色結晶として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.12-1.30(4H, m), 1.46-1.56(2H, m), 2.23(3H, s), 3.23-3.40(2H, m), 4.03(2H, s), 5.40(2H, s), 6.33(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, d, J=2Hz), 6.93(1H, t, J=3Hz), 7.21(1H, s), 7.26-7.37(4H, m), 7.72(1H, d, J=2Hz)。

<製造例36 ; 2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステルの製造>

製造例33と同様にして、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-カルボキサルデヒド(300mg)と3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(298mg)から2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(499mg)の粗精製物を褐色油状物として得た。

<製造例37 ; (E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロベン酸エチルエステルの製造>

製造例34と同様にして、製造例36で得られた2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(499mg)から(E)-2-ベンジル-3-(

1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸エチルエステル(70mg)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.18(3H, t, J=7Hz), 2.34(3H, s), 3.97(2H, s), 4.13(2H, q, J=8Hz), 5.18(2H, s), 6.32(1H, d, J=8Hz), 7.11-7.27(7H, m), 7.40(1H, s), 7.47 (1H, s)。

<製造例38 ; (E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸の製造>

製造例11と同様の操作により、製造例37で得られた(E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸エチルエステル(57mg)から(E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(50mg)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6) : 2.29(3H, s), 3.83(2H, s), 5.33(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 7.05-7.08(3H, m), 7.15(1H, t, J=7Hz), 7.26(1H, t, J=7Hz), 7.36-7.40(2H, m), 7.72(1H, d, J=2Hz)。

<実施例15 ; (E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(45)の合成>

実施例4と同様の操作により、(E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-2-プロペン酸(42mg)と1-ペンタンスルホンアミド(24mg)から(E)-2-ベンジル-3-(1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロペン酸アミド(25mg)を白色結晶として得た。

### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.78(3H, t, J=7Hz), 1.07-1.27(4H, m), 1.40-1.50(2H, m), 2.22(3H, s), 3.21-3.40(2H, m), 3.90(2H, s), 5.40(2H, s), 6.32(1H, d, J=8Hz), 7.08-7.10(3H, m), 7.17(1H, t, J=7Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz)。

### <試験例；db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

#### 試験化合物

(E)-3-(4-ブロモ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾール-5-イル)-N-(n-ペンタンスルホニル)-2-プロペニ酸アミド(33)

#### 使用動物

C57BL/KsJ-db<sub>m</sub> db+/db+, C57BL/KsJ-db<sub>m</sub> +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

#### 薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌(CE-2、日本クレア)に混合した。混合比は0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

#### 試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢～10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャビラリーチューブ(Chase Heparinized Capillary Tubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日に体重を測定した。最終採血後、CO<sub>2</sub>ガスにより屠殺した。

### 測定法

血糖値の測定には $10\sim15\mu l$ の血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には $10\sim15\mu l$ の血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には $20\mu l$ の血漿（ $-20^{\circ}\text{C}$ で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフィンスリンRIAキット、カビファルマシア）により測定した。

### 結果

$\text{db}/\text{db}$ マウスの対照群と、 $+/+$ マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を $100\%$ として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率（%）を求めた。結果は、 $10\text{mg/kg}$ を投与した場合、血糖降下作用が $60\%$ 、TG濃度降下作用が $104\%$ であった。

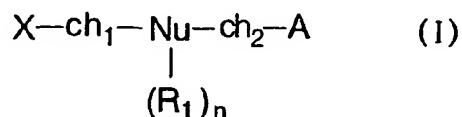
### 産業上の利用分野

新規な芳香環誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩を提供した。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壞死、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多発性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シク

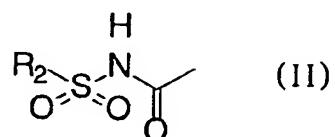
ロスボリン等により誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、線内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等)、腎炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、膀胱炎、又はPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式（I）で表される芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多囊胞性卵巢症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、悪液質、肺炎、又はP T C A後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。



[式中Xは次式（II）]



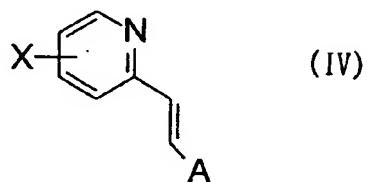
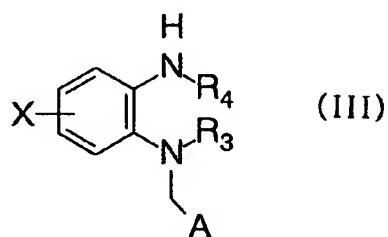
(式中R<sub>2</sub>は置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、芳香環又は複素環を意味する。)で表される置換基であり、ch<sub>1</sub>及びch<sub>2</sub>は分岐していてもよい飽和又は不飽和架橋基を意味し、ch<sub>1</sub>は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、芳香環、複素環、低級アルキル低級シクロアルキル、芳香環低級アルキル基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよく、Nuは五乃至六員環の芳香環であり、XとNuは直接結合していてもよく、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、アシルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシ

ル基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、低級アルカンスルホニル基、芳香環スルホニル基、水酸基又は低級アルコキシ基であり、nは2以下の自然数であり、Aは置換されていてもよい芳香環を表す。】

2. 一般式(I)において、Nuがベンゼン環又はピリジン環であり、XはNuに直接結合し、ch<sub>2</sub>がエテニレン又はアザエチレン鎖であり、該アザエチレン鎖の窒素原子は低級アルキル基で置換されていてもよく、R<sub>1</sub>が水素原子、アミノ基又はアシルアミノ基である芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬製剤。

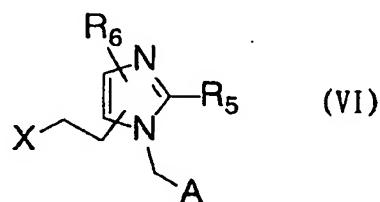
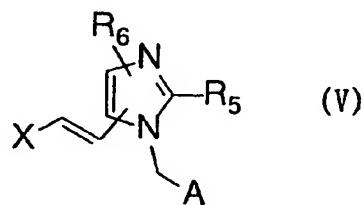
3. 一般式(I)において、Nuがイミダゾール環であり、ch<sub>2</sub>がエチレン又はエテニレン鎖であり、ch<sub>2</sub>がメチレン鎖であり、R<sub>1</sub>が水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子又はフェニル基である芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬製剤。

4. 以下の式(III)又は(IV)で表される化合物から選ばれる芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項2に記載の医薬製剤。



(式中R<sub>3</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>は水素原子又はアシル基であり、X及びAは前記と同様の意味を表す。)

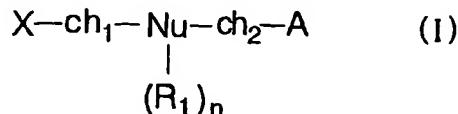
5. 以下の式(V)又は(VI)で表される化合物より選ばれる芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項3に記載の医薬製剤。



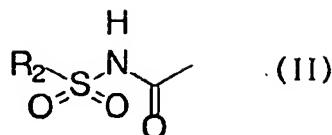
(式中R<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基であり、R<sub>6</sub>は水素原子、ハロゲン原子又はフェニル基であり、X及びAは前記と同様な意味を表す。)

6. 一般式(I)において、Xが置換基を有していてもよい、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルケニルスルホニルカルバモイル基、低級アルキニルスルホニルカルバモイル基、芳香環スルホニルカルバモイル基又は複素環スルホニルカルバモイル基である芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1～5のいずれかに記載の医薬製剤。

7. 下記一般式(I)で表される芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。



[式中Xは次式(II)]



(式中  $R_2$  は置換基を有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、芳香環又は複素環を意味する。) で表される置換基であり、 $ch_1$  及び  $ch_2$  は分岐していてもよい飽和又は不飽和架橋基を意味し、 $ch_1$  は低級アルキル基、低級シクロアルキル基、芳香環、複素環、低級アルキル低級シクロアルキル、芳香環低級アルキル基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよく、 $Nu$  は五乃至六員環の芳香環であり、 $X$  と  $Nu$  は直接結合していてもよく、 $R_1$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、アシルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、エステル化されたカルボキシ基、アミド化されたカルボキシ基、低級アルカスルホニル基、芳香環スルホニル基、水酸基又は低級アルコキシ基であり、 $n$  は 2 以下の自然数であり、 $A$  は置換されていてもよい芳香環を表す。]

8. 一般式 (I) において、 $Nu$  がベンゼン環である、請求項 7 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

9. 一般式 (I) において、 $Nu$  がピリジン環であり、 $ch_2$  が飽和又は不飽和炭化水素架橋基である、請求項 7 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

10. 一般式 (I) において、 $Nu$  がベンゼン環であり、 $X$  は  $Nu$  に直接結合し、 $ch_2$  がアザエチレン鎖であり、該アザエチレン鎖の窒素原子は低級アルキル基で置換されていてもよく、 $R_1$  が水素原子、アミノ基又はアシルアミノ基である、請求項 7 又は 8 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

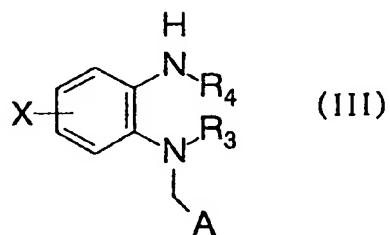
11. 一般式 (I) において、 $Nu$  がピリジン環であり、 $X$  は  $Nu$  に直接結合し、 $ch_2$  がエテニレン鎖であり、 $R_1$  が水素原子又はアシルアミノ基である、請

求項 7 又は 9 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

12. 一般式 (I) において、Nuがイミダゾール環である、請求項 7 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

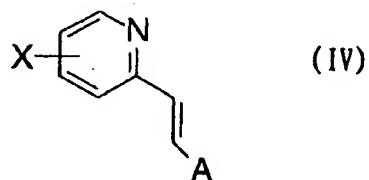
13. 一般式 (I) において、Nuがイミダゾール環であり、ch<sub>1</sub>がエチレン又はエテニレン鎖であり、ch<sub>2</sub>がメチレン鎖であり、R<sub>1</sub>が水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子又はフェニル基である、請求項 7 又は 12 に記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

14. 以下の式 (III) で表される芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。



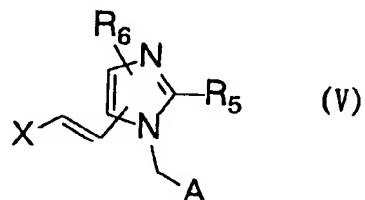
(式中 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、X 及び A は前記と同様の意味を表す。)

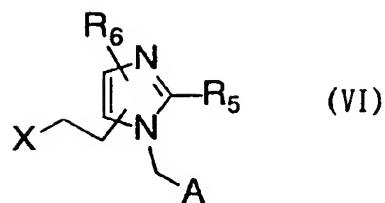
15. 以下の式 (IV) で表される芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。



(式中 X 及び A は前記と同様の意味を表す。)

16. 以下の式 (V) 又は (VI) で表される化合物より選ばれる芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。



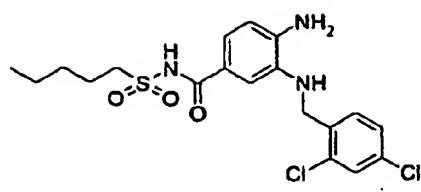


(式中  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $X$  及び  $A$  は前記と同様な意味を表す。)

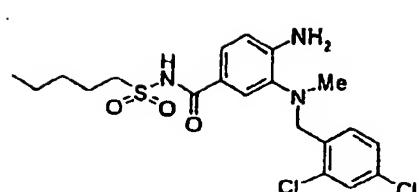
17.  $X$  が置換基を有していてもよい、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルケニルスルホニルカルバモイル基、低級アルキニルスルホニルカルバモイル基、芳香環スルホニルカルバモイル基又は複素環スルホニルカルバモイル基である、請求項 7～16 のいずれかに記載の芳香環誘導体又は医薬として許容されるその塩。

1 / 3

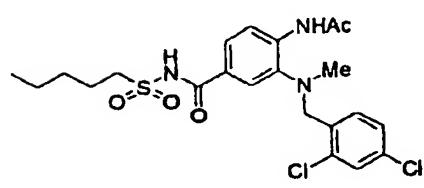
図 1



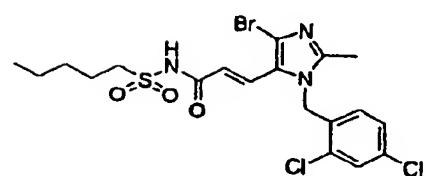
(31)



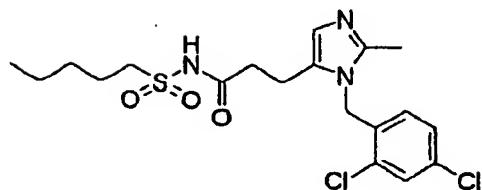
(32)



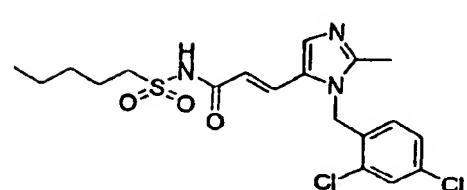
(33)



(34)



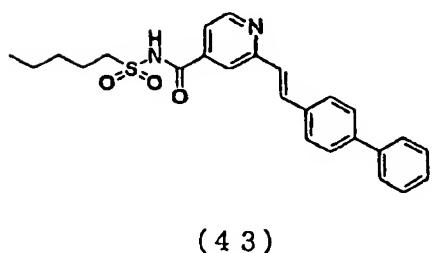
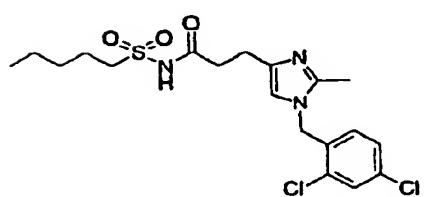
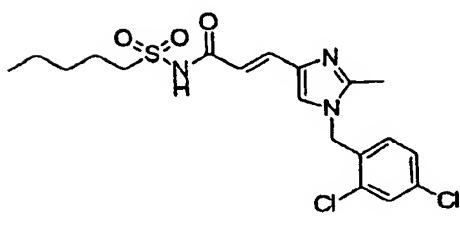
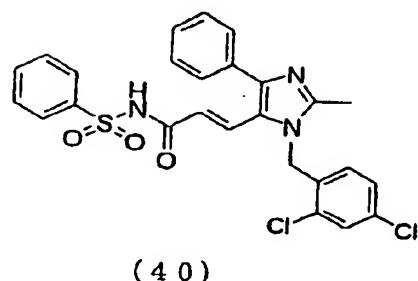
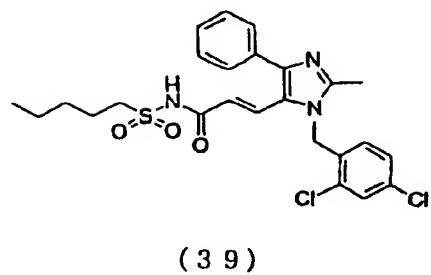
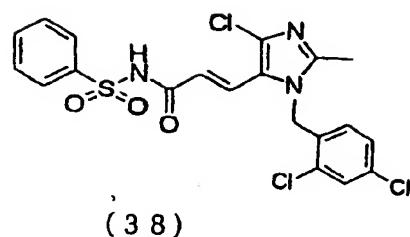
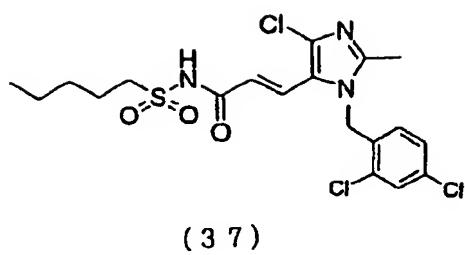
(35)



(36)

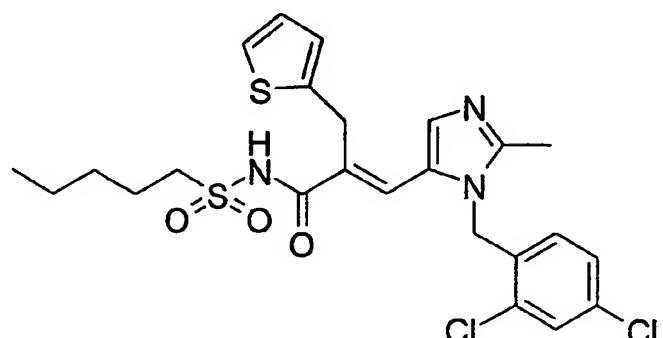
2 / 3

図 2

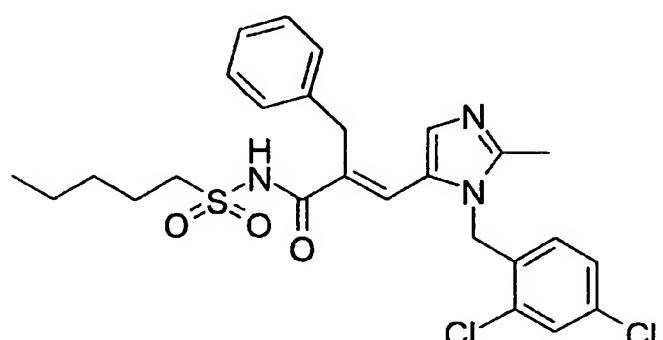


3 / 3

図3



(44)



(45)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C311/51, C07D233/64, 233/68, 213/56, 409/12, A61K31/18, 31/415, 31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C311/51, C07D233/64, 233/68, 213/56, 409/12, A61K31/18, 31/415, 31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.        |
|-----------|--|------------------------------|
| X         | JP, 5-97811, A (Merck & Co., Inc.), 20 April, 1993 (20. 04. 93),   | 7                            |
| A         | Particularly refer to claim 3, compounds (51), (24) & EP, 507594, A1 & US, 5157040, A  | 1-6, 8-17                    |
| P, X      | WO, 97/24334, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 July, 1997 (10. 07. 97), Refer to page 14, compound (12) & AU, 9712095, A | 7, 14<br>1-6, 8-13,<br>15-17 |
| P, A      | JP, 8-510236, A (Warner-Lambert Co.), 29 October, 1996 (29. 10. 96)<br>& WO, 94/26702, A1 & US, 5491172, A<br>& EP, 698010, A1     | 1-17                         |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  |  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
8 September, 1998 (08. 09. 98)

Date of mailing of the international search report  
16 September, 1998 (16. 09. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/02886

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl° C07C311/51, C07D233/64, 233/68, 213/56, 409/12,  
A61K31/18, 31/415, 31/44

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl° C07C311/51, C07D233/64, 233/68, 213/56, 409/12,  
A61K31/18, 31/415, 31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号    |
|-----------------|--|---------------------|
| X               | J P, 5-97811, A (メルク エンド カムパニー インコ<br>一ポレーテッド), 20. 4月. 1993 (20. 04. 93),<br>特に請求項3の化合物(51), 化合物(24)参照<br>& EP, 507594, A1&US, 5157040, A | 7                   |
| A               |  | 1-6, 8-17           |
| P, X            | WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社), 10.<br>7月. 1997 (10. 07. 97), 第14頁の化合物(12)  | 7, 14               |
| P, A            | 参照&AU, 9712095, A  | 1-6, 8-13,<br>15-17 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

|   |  |
|---|--|
| 国際調査を完了した日<br>08. 09. 98  | 国際調査報告の発送日<br>16.09.98   |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号 100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員)<br>西川 和子 印<br>4H 7419<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3444 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 |   |                  |
|---------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| A                   | JP, 8-510236, A (ワーナーランパート・コンパニー), 29. 10月. 1996 (29. 10. 96) &WO, 94/26702, A1&US, 5491172, A&EP, 698010, A1 | 1-17             |